

Даний винахід відноситься до попередження і лікування неоплазії. Зокрема винахід відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 або їхніх похідних для попередження і лікування неоплазії.

Простагландини відіграють основну роль у процесі запалення, і тому інгібування виробництва простагландину, насамперед виробництва PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> і PGE<sub>2</sub>, являло собою звичайну мішень при розробці протизапальних ліків. Однак звичайні нестероїдні протизапальні ліки (НСПЗЛ), активні у відношенні зменшення індукованого простагландином болю і пухлини, пов'язаних із запальним процесом, також активні у відношенні інших регульованих простагландином процесів, не пов'язаних із запальним процесом. Так, зокрема, застосування високих доз найбільш поширених НСПЗЛ може викликати серйозні побічні дії, включаючи виразки, які являють собою небезпеку для життя, що обмежує їхню терапевтичну застосовність. Як альтернативу НСПЗЛ використовують кортикостероїди, які також викликають шкідливі побічні дії, насамперед при їхньому включенні в тривалий курс терапії.

Було виявлено, що НСПЗЛ попереджають виробництво простагландин шляхом інгібування ферментів, що беруть участь у людині в шляху метаболізму арахідонової кислоти/простагландину, у тому числі ферменту циклооксигенази (COX). У ході проведених досліджень був вивчений індукцйбельний фермент, пов'язаний із запаленням (названий "циклооксигеназою-2" (COX-2) або "простагландин-G/H-синтазою II"), який запропонований як придатна мішень інгібування, що дозволяє більш ефективно зменшити запалення і викликати при цьому меншу кількість і менш виражені побічні дії.

Сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2, описані в US 5380738, US 5344991, US 5393790, US 5434178, US 5474995, US 5510368, WO 96/06840, WO 96/03388, WO 96/03387, WO 96/25405, WO 95/15316, WO 94/15932, WO 94/27980, WO 95/00501, WO 94/13635, WO 94/20480 і WO 94/26731.

Неопластичні хворобливі стани являють собою серйозні і часто небезпечні для життя стани. Ці неопластичні хвороби, які характеризуються ростом клітин, що швидко проліферують, продовжують залишатися об'єктом численних досліджень в усьому світі, спрямованих на виявлення терапевтичних агентів, ефективних для їх лікування. Ефективні терапевтичні агенти подовжують життя пацієнта, інгібують ріст клітин, що швидко проліферують, пов'язаних із неоплазмою, або призводять до регресії неоплазми. Дослідження у цій галузі насамперед спрямоване на виявлення агентів, які можуть виявитися терапевтично ефективними для людей та інших ссавців.

Нині присутність COX-2 була виявлена при неопластичному захворюванні (див. Masanobu Oshima та ін., Cell, 87,803-809 (1996), і Michelle Parret та ін., International Journal of Oncology, 10, 503-507 (1997)).

[Піразол-1-іл]бензолсульфонаміди описані як інгібітори циклооксигенази-2, і в ході доклінічних та клінічних дослідів було підтверджено, що вони є перспективними для лікування запалення, артрити і болю, відрізняючись мінімальними побічними діями. Їх застосування для попередження раку товстої кишки описане в US 5466823. Однак їх застосування для лікування раку товстої кишки або для лікування чи попередження інших неоплазій раніше не було описане.

Даний винахід відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 для лікування і попередження неоплазії. Спільне лікування селективним інгібітором циклооксигенази-2 з іншими агентами, призначеними для лікування неоплазії, призводить до одержання синергічної дії або в іншому варіанті зменшує токсичні побічні дії, пов'язані з хіміотерапією, внаслідок зниження концентрації викликаючого побічні дії агента, необхідної для терапевтичної ефективності.

Даний винахід відноситься до способу лікування або попередження неоплазії, пов'язаної з простагландином, у пацієнта, який потребує такого лікування або профілактики, причому цей спосіб включає лікування пацієнта терапевтично ефективною кількістю інгібітора циклооксигенази-2 або його похідного.

Під поняттям "лікування" розуміється часткове або повне інгібування росту неоплазії, поширення або метастазування, а також часткове або повне зруйнування клітин пухлини.

Поняття "попередження" включає як попередження початку клінічної появи неоплазії, так і попередження початку стадії доклінічного прояву неоплазії у людей, в яких існує ризик розвитку захворювання. Також під це поняття підпадає попередження ініціації злоякісних клітин або припинення розвитку передпухлинних клітин у злоякісні клітини чи їх зворотний розвиток. До такого "попередження" відноситься і профілактичне лікування людей із групи ризику розвитку неоплазії.

Поняття "терапевтично ефективна" характеризує кількість кожного агента, за допомогою якої може бути вирішене завдання зменшення серйозності і зменшення частоти стривальності захворювання при лікуванні кожним агентом індивідуально, яка дозволяє уникнути шкідливих побічних дій, звичайно пов'язаних з іншими терапіями.

Під поняттям "пацієнт" у поєднанні з поняттям "лікування" розуміється будь-який пацієнт, будь то людина або ссавець, у якого є якась з відомих видів неоплазії, і переважно означає пацієнта-людину. При використанні методів профілактики поняття "пацієнт" означає будь-якого пацієнта - людину або тварину - і переважно означає пацієнта-людину, у якого є ризик розвитку неоплазії, що росте з епітеліальних клітин. Пацієнт може мати такий ризик розвитку неоплазії внаслідок впливу карциногенного агента, може бути генетично схильний до неоплазії і т.п.

Поняття "неоплазія" включає неоплазію, пов'язану з виробництвом простагландин або з експресією циклооксигенази, включаючи як доброякісні, так і злоякісні пухлини, новоутворення і поліпи.

У зазначеному вище способі до неоплазії, пов'язаної з виробництвом простагландин, відносяться рак головного мозку, рак кістки, неоплазія, що росте з епітеліальних клітин (епітеліальна карцинома), така, як карцинома базальних клітин, аденокарцинома, рак шлунково-кишкового тракту, такий, як рак губи, рак ротової порожнини, рак язика, рак тонкої кишки і рак шлунка, рак товстої кишки, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак шийки матки, рак легень, рак грудей і рак шкіри, наприклад, рак клітин простого сквамозного епітелію і рак базальних клітин, рак передміхурової залози, карцинома ниркових клітин, та інші відомі види раку, які характерні для епітеліальних клітин організму. Переважно неоплазію вибирають з групи хвороб, що включає рак шлунково-кишкового тракту, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак передміхурової залози, рак шийки матки, рак легень, рак грудей і рак шкіри, наприклад, рак клітин простого сквамозного епітелію і рак базальних клітин. Інгібітори COX-2 також можуть застосовуватися для лікування фіброзу, викликаного радіотерапією. Спосіб

може використовуватися для лікування пацієнтів з аденоматозними поліпами, включаючи пацієнтів з сімейними аденоматозними поліпами (САП).

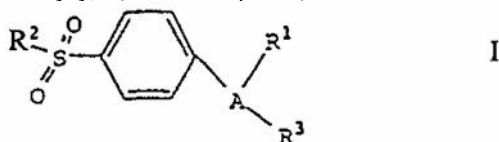
Крім того, запропонований спосіб може використовуватися для попередження утворення поліпів у пацієнтів, що мають ризик виникнення САП.

Інгібітори циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, застосовувані для попередження або лікування неоплазій, що ростуть з епітеліальних клітин, можуть інгібувати активність ферменту за допомогою різноманітних механізмів. Наприклад, інгібітори, використані у способах, запропонованих у даному описі, можуть блокувати активність ферменту безпосередньо, виступаючи як субстрат ферменту. Особлива перевага застосування селективних інгібіторів циклооксигенази-2 полягає у тому, що вони мінімізують побічні дії на шлунок, які можуть відбуватися при використанні неселективних НСПЗЛ, і насамперед у тих випадках, коли передбачається пролонговане профілактичне лікування цими препаратами.

Поняття "інгібітор циклооксигенази-2" означає сполуку, спроможну інгібувати циклооксигеназу-2 без помітного інгібування циклооксигенази-1. Переважно до таких сполук відносяться сполуки, значення  $IC_{50}$  яких стосовно циклооксигенази-2 нижче приблизно 0,2мкМ і для яких співвідношення між вибірковою дією стосовно інгібування циклооксигенази-2 та інгібування циклооксигенази-1 складає щонайменше 50, більш прийнятно щонайменше 100. Ще більш прийнятно значення  $IC_{50}$  сполук стосовно циклооксигенази-1 перевищують приблизно 1мкМ і найбільш прийнятно перевищують 10мкМ.

Піразоли можуть бути отримані способами, описаними у WO 95/15316, WO95/15315 і WO 96/03385. Аналоги тіофену можуть бути отримані, способами, описаними у WO 95/00501 і WO 94/15932. Оксазоли можуть бути отримані способами, описаними у WO 95/00501 і WO 94/27980. Ізоксазоли можуть бути отримані способами, описаними у WO 96/25405. Імідазоли можуть бути отримані способами, описаними у WO 96/03388 і WO 96/03387. Циклопентенові інгібітори циклооксигенази-2 можуть бути отримані способами, описаними в US 5344991 і WO 95/00501. Терфенільні сполуки можуть бути отримані способами, описаними у WO 96/16934. Тіазольні сполуки можуть бути отримані способами, описаними у WO 96/03392. Піридинові сполуки можуть бути отримані способами, описаними у WO 96/24584 і WO 96/24585.

Запропонований спосіб відноситься до застосування інгібіторів циклооксигенази-2 або їхніх похідних для попередження і лікування пов'язаних з нею неоплазій. У більш прийнятному варіанті здійснення сполуку, що є інгібітором циклооксигенази-2, вибирають зі сполук формули I



де

A означає замісник, вибраний з групи, що включає частково ненасичений або ненасичений гетероциклі і частково ненасичені або ненасичені карбоциклічні кільця,

R<sup>1</sup> означає щонайменше один замісник, вибраний з групи, що включає гетероциклі, циклоалкіл, циклоалкеніл і арил, причому R<sup>1</sup> необов'язково заміщений у придатному для заміщення положенні одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає алкіл, галоїдалкіл, ціаногрупу, карбоксил, алкоксикарбоніл, гідроксил, гідроксіалкіл, галоїдалкокси-, аміно-, алкіламіно-, ариламіно-, нітрогрупу, алкоксіалкіл, алкілсульфініл, галоген, алкокси- і алкілтіогрупу,

R<sup>2</sup> означає метил або аміногрупу і

R<sup>3</sup> означає радикал, вибраний з групи, що включає гідридогрупу, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, оксо-, ціаногрупу, карбоксил, ціаналкіл, гетероциклілокси-, алкілокси-, алкілтіогрупу, алкілкарбоніл, циклоалкіл, арил, галоїдалкіл, гетероциклі, циклоалкеніл, аралкіл, гетероцикліалкіл, ацил, алкілтіоалкіл, гідроксіалкіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, аралкілкарбоніл, аралкеніл, алкоксіалкіл, арилтіоалкіл, арилоксіалкіл, аралкілтіоалкіл, аралкоксіалкіл, алкоксіаралкоксіалкіл, алкоксикарбоніалкіл, амінокарбоніл, амінокарбоніалкіл, алкіламінокарбоніл, N-ариламінокарбоніл, N-алкіл-N-ариламінокарбоніл, алкіламінокарбоніалкіл, карбоксіалкіл, алкіламіно-, N-ариламіно-, N-аралкіламіно-, N-алкіл-N-аралкіламіно-, N-алкіл-N-ариламіногрупу, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, N-ариламіноалкіл, N-аралкіламіноалкіл, N-алкіл-N-аралкіламіноалкіл, N-алкіл-И-ариламіноалкіл, арилокси-, аралкокси-, арилтіо-, аралкілтіогрупу, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, аміноссульфоніл, алкіламіноссульфоніл, N-ариламіноссульфоніл, арилсульфоніл, N-алкіл-N-ариламіноссульфоніл,

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Більш прийнятний клас сполук, що інгібують циклооксигеназу-2, складається зі сполук формули I, у яких A вибирають з 5- або 6-членного частково ненасиченого гетероциклілу, 5- або 6-членного ненасиченого гетероциклілу, 9- або 10-членного ненасиченого конденсованого гетероциклілу, (нижч.)циклоалкенілу і фенілу, R<sup>1</sup> вибирають з 5- або 6-членного гетероциклілу, (нижч.)циклоалкілу, (нижч.)циклоалкенілу і арилу, вибраного з фенілу, біфенілу і нафтілу, причому R<sup>1</sup> необов'язково заміщений у придатному для заміщення положенні одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає (нижч.)алкіл, (нижч.)галоїдалкіл, ціаногрупу, карбоксил, (нижч.)алкоксикарбоніл, гідроксил, (нижч.)гідроксіалкіл, (нижч.)галоїдалкокси-, аміно-, (нижч.)алкіламіно-, феніламіногрупу, (нижч.)алкоксіалкіл, (нижч.)алкілсульфініл, галоген, (нижч.)алкокси- і (нижч.)алкілтіогрупу, R<sup>2</sup> означає метил або аміногрупу, а R<sup>3</sup> означає радикал, вибраний з групи, що включає гідридогрупу, оксо-, ціаногрупу, карбоксил, (нижч.)алкоксикарбоніл, (нижч.)карбоксіалкіл, (нижч.)ціаналкіл, галоген, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкоксигрупу, (нижч.)циклоалкіл, феніл, (нижч.)галоїдалкіл, 5-або 6-членний гетероцикліл, (нижч.)гідроксіалкіл, (нижч.)аралкіл, ацил, фенілкарбоніл, (нижч.)алкоксіалкіл, 5- або 6-членний гетероарилокси, амінокарбоніл, (нижч.)алкіламінокарбоніл, (нижч.)алкіламіногрупу, (нижч.)аміноалкіл, (нижч.)алкіламіноалкіл, фенілокси- і (нижч.)аралкоксигрупу,

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Більш прийнятний клас сполук, інгібуючих циклооксигеназу-2, складається зі сполук формули I, в яких A

вибирають з групи, що включає оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, дигідрофурил, піроліл, піразоліл, тіазоліл, імідазоліл, ізотіазоліл, бензофурил, циклопентеніл, циклопентадієніл, феніл і піридил, R<sup>1</sup> вибирають з групи, що включає піридил, необов'язково заміщений у придатному для заміщення положенні одним або кількома металевими радикалами, і феніл, необов'язково заміщений у придатному для заміщення положенні одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає метил, етил, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, ізобутил, пентил, гексил, фторметил, дифторметил, трифторметил, ціаногрупу, карбоксил, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, гідроксил, гідроксиметил, трифторметокси-, аміно-, N-метиламіно-, N,N-диметиламіно-, N-етиламіно-, N,N-дипропіламіно-, N-бутил-аміно-, N-метил-N-етиламіно-, феніламіногрупу, метоксиметил, метил сульфініл, фтор, хлор, бром, метокси-, етокси-, пропокси-, н-бутокси-, пентокси- і метилтіогрупу, R<sup>2</sup> означає метил або аміногрупу, а R<sup>3</sup> означає радикал, вибраний з групи, що включає гідридо-, оксо-, ціаногрупу, карбоксил, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбоксипропіл, карбоксиметил, карбоксietил, ціанметил, фтор, хлор, бром, метил, етил, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, ізобутил, пентил, гексил, дифторметил, трифторметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторетил, дифторпропіл, метокси-, етокси-, пропокси-, н-бутокси-, пентоксигрупу, циклогексил, феніл, піридил, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, фурил, піразиніл, гідроксиметил, гідроксилпропіл, бензил, форміл, фенілкарбоніл, метоксиметил, фурилметилокси, амінокарбоніл, N-метиламінокарбоніл, N,N-диметиламінокарбоніл, N,N-диметиламіно-, N-етиламіно-, N,N-дипропіламіно-, N-бутиламіно-, N-метил-N-етиламіногрупу, амінометил, N,N-диметиламінометил, N-метил-N-етиламінометил, бензилокси- і фенілоксигрупу,

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Група конкретних сполук, що становлять особливий інтерес серед сполук формули I, включає наступні сполуки та їхні фармацевтично прийнятні солі:

- 5-(4-фторфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(трифторметил)піразол;
- 4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-феніл-3-(трифторметил)піразол;
- 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(3,5-біс(4-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(3,5-біс(4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(5-(4-хлорфеніл)-3-(5-хлор-2-тієніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-(4-хлор-3,5-дифеніл)-1H-піразол-1-іл)бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-феніл-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[4-хлор-5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[3-(дифторметил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[3-ціан-5-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-фтор-4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[4-хлор-5-феніл-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 4-[5-(4-(N,N-диметиламіно)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;
- 5-(4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[2.4]гепт-5-ен;
- 4-[6-(4-фторфеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфонамід;
- 6-(4-фторфеніл)-7-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[3.4]окт-6-ен;
- 5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[2.4]гепт-5-ен;
- 4-[6-(3-хлор-4-метоксифеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфонамід;
- 5-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[2.4]гепт-5-ен;
- 5-(3-хлор-4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[2.4]гепт-5-ен;
- 4-[6-(3,4-дихлорфеніл)спіро[2.4]гепт-5-ен-5-іл]бензолсульфонамід;
- 2-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)фенілтіазол;
- 2-(2-хлорфеніл)-4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)фенілтіазол;
- 5-(4-фторфеніл)-4-(4-метилсульфоніл)феніл-2-метилтіазол;
- 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-трифторметилтіазол;
- 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-(2-тієніл)тіазол;
- 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-бензиламінотіазол;
- 4-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфоніл)феніл-2-(1-пропіламіно)тіазол;
- 2-[(3,5-дихлорфенокси)метил]-4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]тіазол;
- 5-(4-фторфеніл)-4-(4-метилсульфоніл)феніл-2-трифторметилтіазол;
- 1-метилсульфоніл-4-[1,1-диметил-4-(4-фторфеніл)циклопента-2,4-дієн-3-іл]бензол;
- 4-(4-(4-фторфеніл)-1,1-диметилциклопента-2,4-дієн-3-іл)бензолсульфонамід;
- 5-(4-фторфеніл)-6-[4-(метилсульфоніл)феніл]спіро[2.4]гепта-4,6-дієн;
- 4-[6-(4-фторфеніл)спіро[2.4]гепта-4,6-дієн-5-іл]бензолсульфонамід;
- 6-(4-фторфеніл)-2-метокси-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-3-карбонітрил;
- 2-бром-6-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-3-карбонітрил;
- 6-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-фенілпіридин-3-карбонітрил;
- 4-[2-(4-метилпіридин-2-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;

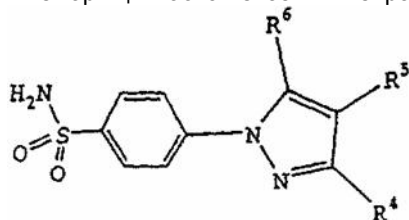
4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(2-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 3-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-метил-4-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-метил-6-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 4-[2-(6-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 2-(3,4-дифторфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 4-[2-(4-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 2-(4-хлорфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-метил-1Н-імідазол;  
 2-(4-хлорфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-феніл-1Н-імідазол;  
 2-(4-хлорфеніл)-4-(4-фторфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1Н-імідазол;  
 2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-феніл-4-трифторметил-1Н-імідазол;  
 2-(4-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 4-[2-(3-хлор-4-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 2-(3-фтор-5-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 4-[2-(3-фтор-5-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 2-(3-метилфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол;  
 4-[2-(3-метилфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(3-хлорфеніл)-4-трифторметил-1Н-імідазол;  
 4-[2-(3-хлорфеніл)-4-трифторметил-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-феніл-4-трифторметил-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(4-метокси-3-хлорфеніл)-4-трифторметил-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-аліл-4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол;  
 4-[1-етил-4-(4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-3-іл]бензолсульфонамід;  
 N-феніл-[4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;  
 етил[4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]ацетат;  
 4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-(2-фенілетил)-1Н-піразол;  
 4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-(2-фенілетил)-5-(трифторметил)піразол;  
 1-етил-4-(4-фторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(трифторметил)-1Н-піразол;  
 5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5-(2-тіофеніл)-2-(трифторметил)-1Н-імідазол;  
 5-(4-фторфеніл)-2-метокси-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;  
 2-етокси-5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;  
 5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-(2-пропінілокси)-6-(трифторметил)піридин;  
 2-бром-5-(4-фторфеніл)-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-(трифторметил)піридин;  
 4-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4,5-дифторфеніл]бензолсульфонамід;  
 1-(4-фторфеніл)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]бензол;  
 5-дифторметил-4-(4-метилсульфоніл)феніл]-3-фенілоксазол;  
 4-[3-етил-5-фенілоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-дифторметил-3-фенілоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-гідроксиметил-3-фенілоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-метил-3-фенілоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(4-хлорфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(2,4-дихлорфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(4-трифторметилфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(4-метилтіофеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(4-фторфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(4-хлорфеніл)-4,4-диметилциклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(4-хлорфеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[2-(4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 1-[2-(2,3-дифторфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(3-фтор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(2-метилпіридин-5-іл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 етил-2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол-2-іл]-2-бензилацетат;  
 2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол-2-іл]оцтову кислоту;  
 2-(трет-бутил)-4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол;  
 4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-фенілоксазол;  
 4-(4-фторфеніл)-2-метил-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол;  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил-4-оксазоліл]бензолсульфонамід.

Група конкретних сполук, що становлять найбільший інтерес серед сполук формули I, включає наступні сполуки та їхні фармацевтично прийнятні солі:

4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;

3-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-метил-5-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 [2-трифторметил-5-(3,4-дифторфеніл)-4-оксазоліл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-метил-4-феніл-5-оксазоліл]бензолсульфонамід і  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил]-4-оксазоліл]бензолсульфонамід.

Підклас інгібіторів циклооксигенази-2 вибирають зі сполук, запропонованих у WO 95/15316. Переважно інгібітори циклооксигенази-2 вибирають зі сполук формули II



II

у яких R<sup>4</sup> означає (нижч.)галоїдалкіл, R<sup>5</sup> означає гідрогрупу, а R<sup>6</sup> означає феніл, необов'язково заміщений у придатному для заміщення положенні одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що включає галоген, (нижч.)алкілтіогрупу, (нижч.)алкілсульфоніл, ціано-, нітрогрупу, (нижч.)галоїдалкіл, (нижч.)алкіл, гідроксил, (нижч.)алкеніл, (нижч.)гідроксіалкіл, карбоксил, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)алкіламіно-, (нижч.)діалкіламіногрупу, (нижч.)алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, (нижч.)алкокси-, (нижч.)галоїдалкоксигрупу, сульфамід, 5- або 6-членний гетероциклілі і аміногрупу; або їхніх фармацевтично прийнятних солей чи їхніх похідних.

Група конкретних сполук, що становлять особливий інтерес серед сполук формули II, включає наступні сполуки, їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні похідні:

4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-феніл-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-феніл-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід і  
 4-[5-(4-(N,N-диметиламіно)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід.

Група конкретних сполук, що становлять найбільший інтерес серед сполук формули II, включає наступні сполуки, їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні похідні:

4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід і  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід.

Під поняттям "похідні" розуміються будь-які сполуки, які близькі за будовою до інгібіторів циклооксигенази-2 або які мають практично еквівалентну біологічну активність. Наприклад, такі інгібітори можуть включати (але не обмежуючись ними) їхні проліки.

Сполуки, що застосовуються у способах за даним винаходом, можуть бути присутні у формі вільних основ або у формі їхніх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей. Під поняття "фармацевтично прийнятні солі" підпадають солі, які звичайно застосовуються для утворення солей лужних металів і кислотно-адитивних солей з вільними кислотами або вільними основами. Природа солі не має вирішального значення за умови, що сіль є фармацевтично прийнятною. Придатні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук формули I можуть бути отримані з неорганічної кислоти або з органічної кислоти. Прикладами таких неорганічних кислот є соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, вугільна, сірчана і фосфорна кислота. Придатні органічні кислоти можуть бути вибрані з класу органічних кислот, що включають аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбонові і сульфонові кислоти, прикладами яких є мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, глюконова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, глюкуронова, малеїнова, фумарова, піровиноградна, аспарагінова, глутамінова, бензойна, антранілова, мезилова, 4-гідроксибензойна, фенілоцтова, мигдальна, ембонова (памова), метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пантотенова, 2-гідроксіетансульфонова, толлулсульфонова, сульфанілова, циклогексиламіноссульфонова, стеаринова, альгінова, β-гідроксимасляна, саліцилова, галактарова і галактуринова кислота. Придатні фармацевтично прийнятні солі приєднання основ сполук формули I включають солі металів, таких, як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій і цинк, або органічні солі на основі хлорпрокаїну, холіну, N,N'-дибензилетилендіаміну, діетаноламіну, етилендіаміну, меглумін(N-метилглюкаміну) і прокаїну. Усі ці солі можуть бути отримані загальноприйнятими методами з відповідних сполук формули I шляхом взаємодії, наприклад, відповідної кислоти або основи зі сполукою формули I.

Біологічна оцінка

Ефективність інгібіторів циклооксигенази-2 як протипухлинних агентів визначали на наступних моделях.

Мишача модель карциноми легені Льюїса

Карциноми легені Льюїса імплантували підшкірно у подушечку лапи самців мишей лінії C57BL/6. Потім мишам вводили 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід. Ліки вводили у

воді для пиття в дозі 6мг/кг/день. На цій самій моделі також тестували неселективний інгібітор COX-1/COX-2 індометацин. Ліки вводили у воді для пиття в максимальній стерпній дозі 2мг/кг/день. Усього для вивчення кожної сполуки використовували по 10 мишей. Об'єм пухлини визначали двічі на тиждень, використовуючи плетизмограф. Ефективність цих сполук стосовно інгібування росту пухлини оцінювали на 32-ий день після ін'єкції клітин пухлини. Отримані дані наведені в таблиці 1. Величину інгібування (у відсотках) розраховували за різницею розміру пухлини в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 1

Об'єм пухлини (день 32)

Лікування	% інгібування
носій/контроль	0,00
інгібітор COX-2	70,86
індометацин	62,90

Клітини раку передміхурової залози людини

Для визначення спроможності інгібіторів циклооксигенази-2 інгібувати ріст пухлин на терапевтичній моделі одержували (з ATCC) дві лінії клітин раку передміхурової залози людини (PC-3 і LNCaP). Крім того, лінія клітин LNCaP секретує сироватковий антиген передміхурової залози (ПСА) при розвитку у мишах без шерстного покриву.

PC-3

Клітини лінії PC-3 ( $10^6$  клітин/0,2мл 30%-ного матригелю) у середовищі RPMI 1640 ін'єкували в ділянку спини мишей без шерстного покриву. На 28-ий день вводили інгібітор COX-2 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід (20мг/кг/день у воді). Через 45 днів вимірювали рівні PGE<sub>2</sub> і TXB<sub>2</sub>. Інгібітор COX-2 зменшував ріст пухлини на 55%. Рівні PGE<sub>2</sub> і TXB<sub>2</sub> у тварин, оброблених інгібітором COX-2, знизилися на 80-90%.

LNCaP

Аналогічно з результатами, отриманими при використанні лінії PC-3, інгібітор COX-2 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід у дозі, еквівалентній 6мг/кг/день, при уведенні у воді для пиття на 58-ий день інгібував зростання пухлини на 55%. Рівень ПСА знизився приблизно на 50%, що визначали методом Вестерн-блоттингу.

Інші лінії клітин

Лінії клітин: Можуть застосовуватися наступні лінії клітин: класичні лінії клітин дрібноклітинної карциноми легень (SCLC від англ. "small cell lung cancer") NCI-H209, NCI-H345 і NCI-H510, варіант ліній клітин SCLC NCI-N417 і NCI-H82, лінія клітин крупноклітинної карциноми NCI-H1155, лінія клітин аденокарциноми NCI-H23 і лінія клітин бронхіоло-альвеолярної карциноми A549, лінія клітин раку молочної залози MCF-7 (Американська колекція типових культур, Роквілл, MD; ATCC) і лінії клітин раку товстої кишки, такі, як NCI-H630 (ATCC), HT 29, SW948, HCA-7 та інші, з використанням яких може бути проведене тестування як in vivo, так й in vitro. Усі лінії клітин можуть вирощуватися на середовищі RPMI-1640, доповненому 5% фетальної бичачої сироватки (ФБС), пеніциліном і стрептоміцином (фірма Gibco, Grand Island, NY), і підтримуватися в атмосфері 5%-ного CO<sub>2</sub> при 37°C. Усі лінії клітин не містять забруднювальної мікоплазми.

Вивчення росту: Використовували модифікацію (Promega CellTiter 96®, Promega Madison, WI) напівавтоматичного колориметричного методу, MTT [Nakanishi та ін. Exper. Cell Biol., 56,74-85 (1988)], який дозволяє кількісно за допомогою спектрофотометра (540нм) визначити число клітин на основі відновлення тетразолної сполуки клітинами пухлини. Усі досліді проводили в середовищі RPMI-1640, доповненому трансфертином ~10г/л, інсуліном ~5г/л і селеном (фірма Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Щільність посівів складала ~2x10<sup>4</sup> клітин/лунку, і клітини вирощували протягом 5 днів. Результати кожного експерименту виражали у вигляді значення оптичної щільності, скоригованого стосовно фону, ± середньоквадратичне відхилення. Інгібітори циклооксигенази-2 повинні виявляти активність стосовно інгібування росту ліній ракових клітин у дозі 20мг/кг.

Дослідження при використанні як модель пухлини сечового міхура миші проводили в основному за допомогою матеріалів, реагентів і методик, описаних у Grubbs та ін. [Anticancer Res., 13, 33-36 (1993)]. Інгібітор COX-2 повинен виявляти активність у дозі 20мг/кг.

Дослідження при використанні як модель пухлини молочної залози пацюка проводили в основному за допомогою матеріалів, реагентів і методик, описаних у Grubbs та ін. [Anticancer Res., 15, 709-716 (1995)]. Інгібітор COX-2 повинен виявляти активність у дозі 20мг/кг.

Дослідження при використанні як модель онкогенезу шийки матки і піхви миші проводили в основному за допомогою матеріалів, реагентів і методик, описаних у Arbiet та ін. [Proc. Acad. Sci. USA, 93,2930-2935 (1996)]. Інгібітор COX-2 повинен виявляти активність у дозі 20мг/кг.

Дослідження при використанні як модель клітин аденокарциноми товстої кишки проводили в основному за допомогою матеріалів, реагентів і методик, описаних у ShieffTa ін. [J. Clin. Invest., 96,491-503 (1995)]. Інгібітор COX-2 повинен виявляти активність у дозі 20мг/кг (див. також Masahiiko Tsujii та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 3336-3340 (1997)).

Загалом інгібітори COX-2 зменшують ріст пухлини з використанням кількох моделей раку тварин.

Комбінована терапія з використанням інгібітора COX-2 та інших протипухлинних агентів

Клітини карциноми легень Льюїса (2.5X10<sup>6</sup>), отримані з пупки мишей лінії C57BL/6, вводили шляхом підшкірної ін'єкції в задні лапки мишей. Інгібітор COX-2 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід вводили за допомогою шлуночкового зонда двічі на тиждень у дозах 6 і 20мг/кг групам мишей по 10 особин. Циклофосфамід (ЦФА) у дозі 50мг/кг ін'єкували мишам на 5, 7 і 9 день після імплантації пухлини. Протягом дослідів визначали об'єм пухлини. Тварин умертвляли на 26 день.

Результати цих експериментів узагальнені в таблиці 2. Відсоток інгібування обчислювали так само, як це описано вище.

Таблиця 2

Об'єм пухлини (день 22)

Обробка	% інгібування
носії	0
інгібітор COX-2 (6мг/кг)	0
інгібітор COX-2 (20мг/кг)	54
ЦФА (50мг/кг)	57
ЦФА + інгібітор COX-2 (6мг/кг)	69
ЦФА + інгібітор COX-2 (20мг/кг)	77

Результати цього експерименту показують, що комбінація інгібітора COX-2 і цитотоксичного агента виявляє адитивну дію з точки зору їхньої індивідуальної спроможності інгібувати ріст пухлини.

Діючі речовини за даним винаходом можуть вводитися будь-яким придатним шляхом, відомим спеціалістам у даній галузі, переважно у формі фармацевтичної композиції, адаптованої для такого шляху введення, і в дозі, ефективній для необхідного лікування. Діючі речовини і композиції можуть вводитися, наприклад, орально, внутрішньосудинно, внутрішньочеревинно, інтраназально, внутрішньобронхіально, підшкірно, внутрішньом'язово або локально (у тому числі у вигляді аерозолі).

Уведення сполук за даним винаходом може здійснюватися як з метою попередження, так і з метою лікування хвороб. Призначені для цього способи і композиції можуть застосовуватися окремо або у сполученні з іншими терапіями, відомими спеціалістам в галузі попередження або лікування неоплазії. Альтернативно цьому способи і композиції, подані в даному описі, можуть застосовуватися для спільної терапії. Наприклад, інгібітор циклооксигенази-2 може вводитися окремо чи у сполученні з іншими протипухлинними агентами чи іншими агентами, що інгібують ріст, або іншими ліками чи живильними добавками.

Відомо велику кількість протипухлинних агентів, що надходять у продаж, які перебувають у стадії клінічних досліджень або доклінічної розробки та які можуть бути обрані для лікування неоплазії за допомогою комбінованої лікарської хіміотерапії. Такі протипухлинні агенти можна поділити на кілька основних категорій, а саме, на агенти антибіотичного типу, алкілувальні агенти, антиметаболіти, гормональні агенти, імунологічні агенти, агенти типу інтерферону і агенти змішаного типу. Альтернативно з цим можуть застосовуватися інші протипухлинні агенти, такі, як інгібітори матриксних металопротеаз (ММП), міметиків SOD або  $\alpha_v\beta_3$ .

Перша група протипухлинних агентів, які можуть застосовуватися у сполученні із селективним інгібітором циклооксигенази-2, включає протипухлинні агенти типу антиметаболітів. Придані протипухлинні агенти-антиметаболіти можуть бути вибрані з групи, що включає 5-FU-фібріноген, акантіфолієву кислоту, амінотіадіазол, натрійбреквінар, кармофур, Ciba-Geigy CGP-30694, циклопентилцитозин, стеарат цитарабінфосфату, кон'югати цитарабіну, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагуанін, дидезоксицитидин, дидезоксигуанозин, дидокс, Yoshitomi DMDC, доксифлуридин, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, фазарабін, флоксуридин, флударабінфосфат, 5-фторурацил, N-(2'-фуранідил)-5-фторурацил, Daiichi Seiyaku FO-152, ізопропілпіролізин, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприм, метотрексат, Wellcome MZPES, норспермідин, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатин, піритрексим, плікаміцин, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, тіогуанін, тіазофуридин, Erbamont TIF, триметрексат, інгібітори тирозинкінази, інгібітори протеїн-тирозинкінази, Taiho UFT і урицитин.

Друга група протипухлинних агентів, які можуть застосовуватися у сполученні із селективним інгібітором циклооксигенази-2, включає протипухлинні агенти алкілувального типу. Придатні протипухлинні агенти алкілувального типу можуть бути вибрані з групи, що включає Shionogi 254-S, аналоги альдофосфаміду, алтретамін, анаксирон, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцил, будотитан, Wakunaga CA-102, карбоплатин, кармустин, Chinoin-139, Chinoin-153, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамід, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатат, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP (Myr)2, дифенілспіромустин, диплатинацитостатик, похідні Erba дистаміцину, Chugai DWA-2114R, ITI E09, елмустин, Erbamont FCE-24517, естрамустинфосфат натрію, фотемустин, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, гепсул-фам, іфосфамід, іпроплатин, ломустин, мафосфамід, мітолактон, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксаліплатин, Upjohn PCNU, преднімустин, Proter PTT-119, ранімустин, семустин, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спіромустин, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромустин, темозоломід, тероксирон, тетраплатин і тримеламол.

Третя група протипухлинних агентів, які можуть застосовуватися у сполученні із селективним інгібітором циклооксигенази-2, включає протипухлинні агенти антибіотичного типу. Придатні протипухлинні агенти антибіотичного типу можуть бути вибрані з групи, включаючої Taiho 4181-A, акларубіцин, актиноміцин D, актинопланон, Erbamont ADR-456, похідне аероплізиніну, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, анізоміцини Nippon Soda, антрациклін, азиноміцин-A, біскаберин, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, блеоміцинсульфат, бріостатин-1, Taiho C-1027, каліхеміцин, хромоксимицин, дактиноміцин, даунорубіцин, Kuowa Hakko DC-102, Kuowa Hakko DC-79, Kuowa Hakko DC-88A, Kuowa Hakko DC89-A1, Kuowa Hakko DC92-B, дитризарубіцин B, Shionogi DOB-41, доксорубіцин, доксорубіцин-фібріноген, елзаміцин-A, епірубіцин, ербостатин, езорубіцин, еспераміцин-A1, еспераміцин-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, фострієцин, Fujisawa FK-900482, глідобактин, грегатин-A, гринкаміцин, гербіміцин, ідарубіцин, ілудіні, казузаміцин, кезарипродіни, Kuowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kuowa

Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika Me 2303, меногарил, мітоміцин, мітоксантрон, SmithKline M-TAG, неоенактин, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксалізін, оксауноміцин, пепломіцин, пілатин, пірарубіцин, поротраміцин, піриндаміцин А, Tobishi RA-I, рапаміцин, різоксин, родорубіцин, сибаноміцин, сивенміцин, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, сорангіцин-А, спарзоміцин, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, стефіміцин В, Taiho 4181-2, талізоміцин, Takeda TAN-868A, терпентецин, тразин, трикррозарин А, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 і зорубіцин.

Четверта група протипухлинних агентів, які можуть застосовуватися у сполученні із селективним інгібітором циклооксигенази-2, включає протипухлинні агенти змішаного типу, вибрані з групи, що включає альфа-каротен, альфа-дифторметиларгінін, ацитретин, Biotec AD-5, Kyorin АНС-52, алстонін, амонафід, амфетиніл, амсакрин, Angiostat, анкіноміцин, антинеопластон А10, антинеопластон А2, антинеопластон А3, антинеопластон А5, антинеопластон AS2-1, Henkel APD, афідіколінгліцинат, аспарагіназу, Avarol, бакарин, батрацилін, бенфлурон, бензотриптіл, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бісантрен, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, бромфосфамід, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карацемід, гідрохлорид карметізолу, Ajinomoto CDAF, хлорсульфаквіноксалон, Chemes CHX-2053, Chemes CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, кланфенур, клавіриденон, ICN сполука 1259, ICN сполука 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, криснатол, курадерм, цитохалазин В, цитарабін, цитотитин, Merz D-609, DABIS малеат, дакарбазин, дателіптиніум, дидемнін-В, дигематопорфіриновий ефір, дигідролентерон, диналіл, дистаміцин, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, еліпрабін, еліптінацетат, Tsumura EPMTС, ерготамін, етопозид, етретинат, фенретинід, Fujisawa FR-57704, галійнітрат, генквадафнін, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолан NMF-5N, гексадецилфосфохолін, Green Cross HO-221, гомохарінгтонін, гідроксисечовину, BTG ICRF-187, ілмофозин, ізоглутамін, ізотретиноїн, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, лейкорегулін, лонідамін, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, марицин, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарон, похідні мероціаніну, метиланіліноакридин, Molecular Genetics MGI-136, мінактивін, мітонафід, мітоквідон, мопідамол, мотретинід, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретиноїл)амінокислоти, Nisshin Flour Milling N-021, N-ациловані дегідроаланіни, нафазатром, Taisho NCU-190, похідне нокодазолу, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, октреотид, Ono ONO-112, оквізанонін, Akzo Org-10172, панкреатистатин, пазеліптин, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептид D, піроксантрон, полігематопорфірин, поліпренову кислоту, Efamol порфірин, пробіман, прокарбазин, проглумід, Iriviron протеазу нексин I, Tobishi RA-700, разоксан, Sapporo Breweries RBS, рестриктин-Р, ретеліптин, ретиноєву кислоту, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, спатол, похідні спіроциклопропану, спірогерманій, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдіон, Stypoldion, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксиддисмутаза, Toyama T-506, Toyama T-680, таксол, Teijin TEI-0303, теніпозид, талібластин, Eastman Kodak TJB-29, токотрієнол, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, україн, Eastman Kodak TJB-006, вінбластинсульфат, вінкрістин, віндезин, вінестрамід, вінорелбін, вінтриптол, вінзолідин, вітаноліди і Yamanouchi YM-534.

Прикладами радіозахисних агентів, які можуть застосовуватися в комбінованій хіміотерапії за даним винаходом, є AD-5, адхнон, аналоги аміфостину, детокс, димезна, 1-102, MM-159, N-ациловані дегідроаланіни, TG-Genentech, типротимод, аміфостин, WR-151327, FUT-187, кетопрофен, трансдермал, набуметон, супероксиддисмутаза (Chiron) та супероксиддисмутаза Enzon.

Способи одержання зазначених вище протипухлинних агентів описані в літературі. Наприклад, способи одержання доксорубіцину описані в US 3590028 і US 4012448. Способи одержання інгібіторів матриксних металопротеаз описані в EP 780386. Способи одержання міметиків SOD описані в EP 524101. Способи одержання інгібіторів  $\alpha\beta_3$  описані в WO 97/08174.

Поняття "спільна терапія" (або "комбінована терапія") відноситься до застосування, інгібітора циклооксигенази-2 та іншого фармацевтичного агента, при цьому розуміється, що ця терапія включає як введення кожного агента послідовно в режимі, який повинен забезпечити більш прийнятні дії комбінації лікарських засобів, так і спільне, головним чином одночасне, введення цих агентів, наприклад, у вигляді однієї композиції з фіксованим співвідношенням цих діючих речовин, або у вигляді кількох різних композицій кожного агента. Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для попередження і лікування неоплазії, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули I у сполученні щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або розріджувачем (які всі разом позначені в контексті даного опису як "носії") та інші протипухлинні агенти, або інші агенти, що інгібують ріст, або інші лікарські засоби чи живильні добавки.

Фармацевтична композиція, призначена для орального введення, може мати форму, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтичну композицію переважно виготовляють у формі стандартної дози, що містить певну кількість діючої речовини. Прикладами таких стандартних доз є капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензії, що включають загальноприйняті добавки, такі, як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль, сполучні речовини, такі, як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, арабійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатини, розпушувачі, такі, як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрійкарбоксиметилцелюлоза, і замаслювачі, такі, як тальк або стеарат магнію. Діюча речовина також може бути уведена шляхом ін'єкції у формі композиції, в якій як придатний носій може використовуватися, наприклад, фізіологічний розчин, декстроза або вода.

Для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньочеревинного введення сполука може бути об'єднана зі стерильним водним розчином, який переважно є ізотонічним стосовно крові реципієнта. Такі композиції можуть бути виготовлені розчиненням твердої діючої речовини у воді, що містить фізіологічно сумісні речовини, такі, як хлорид натрію, гліцин і т.п., і має забуферене значення рН, сумісне з фізіологічними умовами, з одержанням водного розчину, який піддають стерилізації. Композиції можуть знаходитися у відповідних ємностях, розрахованих на одну дозу або на кілька доз, таких, як



запечатані ампули чи пляшечки.

Якщо неоплазія локалізована у шлунково-кишковому тракті, сполука може бути включена у форму з відомими в даній галузі техніки покриттями, стабільними в кислому середовищі, але лабільними у лужному середовищі та починаючими розчинятися при високих значеннях рН у тонкій кишці. Композиція, призначена для посилення місцевих фармакологічних дій і зменшення системного поглинання, є більш прийнятною.

Композиції, придатні для парентерального уведення, як правило, включають стерильну водну препаративну форму діючої речовини, яку переважно роблять ізотонічною. Препаративні форми, призначені для ін'єкцій, також можуть бути виготовлені шляхом суспендування або емульгування сполук у неводному розчиннику, такому, як рослинна олія, синтетичні гліцериди аліфатичних кислот, ефіри вищих аліфатичних кислот або пропіленгліколю.

Композиції для локального застосування включають такі відомі форми, як гелі, креми, олії і т.п. Для уведення за допомогою аерозолів сполуки можуть бути включені в препаративні форми разом з відомими ексципієнтами для аерозолів, такими, як фізіологічний розчин, а їх уведення може здійснюватися з використанням наявних у продажу розпоросувачів. Композиція на основі жирної кислоти може застосовуватися для збільшення біологічної сумісності. Застосування у вигляді аерозолів є більш прийнятним при епітеліальній неоплазії легень з метою профілактичної обробки.

Для ректального уведення діюча речовина може бути виготовлена у вигляді супозиторієв з використанням основи, яка є твердою при кімнатній температурі і плавиться або розчиняється при температурі тіла. Звичайно застосовувані основи включають олію какао, гліцеринізований желатин, гідрогенізовану рослинну олію, поліетиленгліколі різноманітної молекулярної маси і жирні поліетиленстеарати.

Дозована форма і кількість можуть бути легко визначені на основі відомих режимів лікування або профілактики неоплазії. Кількість терапевтично активної сполуки, що уводиться, і режим дозування для лікування хворобливого стану за допомогою сполук і/або композицій за винаходом залежать від різних чинників, включаючи вік, вагу, стать і медичний стан пацієнта, серйозність захворювання, шлях уведення і частоту уведення та конкретно застосовувану сполуку, локалізацію неоплазії, а також від індивідуальних особливостей пацієнта, що визначає фармакокінетичні характеристики, і тим самим можуть варіюватися в широких межах. Доза, як правило, буде нижчою, якщо сполуки застосовують місцево, а не системно, і використовують для профілактики, а не для лікування. Такі лікарські препарати можуть уводитися з необхідною частотою і протягом періоду часу, який продиктований лікарем-куратором. Для спеціаліста в даній галузі техніки повинне бути очевидним, що режим дозування або терапевтично необхідну кількість інгібітора, яка повинна уводитися, необхідно оптимізувати для кожного окремого випадку. Вміст діючої речовини у фармацевтичних композиціях може складати приблизно від 0,1 до 2000мг, переважно приблизно від 0,5 до 500мг і найбільш прийнятно приблизно від 1 до 200мг. Придатною є добова доза, що складає приблизно 0,01-100мг/кг ваги тіла, переважно приблизно від 0,1 до приблизно 50мг/кг ваги тіла. Добова доза може уводитися у вигляді однократної дози або розділених (до чотирьох) доз на день.

Усі патенти і документи, згадані в описі, включені до нього як посилання.

Хоча винахід описаний вище на прикладі конкретних варіантів його здійснення, їх не варто розглядати як обмежуючі обсяг винаходу.